



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA

PREVALENCIA DE LA CANDIDIASIS NEONATAL SISTÉMICA EN EL AÑO
2005 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR:

DRA. FABIOLA ROSSELLINI SALAS GALLEGOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. HUMBERTO GARCÍA AGUILAR

-2007-



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PREVALENCIA DE LA CANDIDIASIS NEONATAL SISTÉMICA EN EL AÑO
2005 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA

AUTOR: FABIOLA ROSSELLINI SALAS GALLEGOS

Vo.Bo.

DRA. LAURA LYDIA LOPEZ SOTOMAYOR

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Vo.Bo.

DR. ROBERTO SANCHEZ RAMIREZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

PREVALENCIA DE LA CANDIDIASIS NEONATAL SISTÉMICA EN EL AÑO
2005 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA

DRA. FABIOLA ROSSELLINI SALAS GALLEGOS

Vo.Bo.

DIRECTOR DE TESIS

DR. HUMBERTO GARCIA AGUILAR

JEFE DE SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO DE
MOCTEZUMA DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

CONTENIDO

RESÚMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODO.....	21
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	29

RESÚMEN

Desde la mejoría de técnicas para la atención de recién nacidos cada vez más pequeños, se ha incrementado también la frecuencia de la invasión por hongos en las unidades de cuidados intensivos neonatales, siendo la *Candida* el hongo más frecuente. Desde muy temprano los factores que favorecen la colonización y la proliferación de hongos, se ha visto relacionado con la presencia de catéteres vasculares centrales, exposición a un amplio espectro de antibióticos y nutrición parenteral entre otros.

La capacidad de *Candida* para la invasión, se debe a su habilidad para adherirse a la piel, mucosas y superficies de catéteres de los organismos comensales, con esta lesión disminuye las defensas inmunes de las pacientes sobre todo recién nacidos pretérmino diseminándose por el corriente sanguíneo. La mortalidad por *Candida* está asociada a shock séptico debido a la producción de endotoxinas, hemolisinas y pirógenos por el organismo. Las propiedades de adherencia de la *Candida* a los tejidos logra formar hasta abscesos, lo que dificulta aun más su erradicación. La especie de *Candida*: *albicans* ha demostrado su alta frecuencia debido a su poder de penetración al endotelio vascular.

En México no se conoce la incidencia de la candidiasis sistémica neonatal, pero en investigaciones en otros países se ha determinado del 5 hasta un 15% con una elevada mortalidad de hasta un 30% (2). Hay dos tipos de infección por *Candida*, la superficial y la diseminada, siendo esta última por su agresividad de la que nos ocupamos; aunque los datos clínicos son inespecíficos, nos basamos en la determinación por cultivos para ser específicos en el diagnóstico.

Se realizó una revisión de la prevalencia de la candidiasis sistémica en la morbilidad del neonato hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Pediátrico Moctezuma en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2005. Se llevó a cabo por medio de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, se aplicaron medidas de frecuencia, razón de momios y EXEL.

Se recopilaron un total de 118 expedientes, de los cuales 16 correspondieron al 13.5%, con una proporción del sexo femenino afectado del 21.45 y 6.4% para el masculino, que determina un rango de 3.3 con predominio del sexo femenino; con una mortalidad del 25%,(4), que afecto al 100% solo al sexo masculino. El 43.7% ingresó a la unidad con una edad menor de 24 hrs, el 31.2% con más de 4 días y el 25% con 2 a 3 días, en este caso y en la edad gestacional de los pacientes ingresados no hubo asociación al igual que en el tipo de nacimiento. Hubo significancia discreta con el peso del paciente al nacimiento y al ingreso, siendo los hipotróficos (menores de 2500 grs) los más afectados. En el Apgar al minuto el 62.5% (10) fue normal, y el 25%(4) moderado, tanto el leve como el severo fueron de 6.2%.

No hubo asociación en cuanto al padecimiento de ingreso, de los pacientes que cursaron con candidiasis sistémica, siendo un 43.7% quirúrgico y un 56.2% no quirúrgico que en proporción con los pacientes en total revisados no tiene predominio 13.2 y 13.8% respectivamente.

Los factores de riesgo que se obtuvieron con mayor asociación en los casos de la candidiasis sistémica, fueron el uso de ventilación mecánica, y la nutrición parenteral con 20.4 y 33, con intervalo de confianza del 95%. El uso de catéter venoso central, aminas y más de 3 antibióticos en los pacientes hospitalizados en la UCIN, se determinó una asociación del 10.3, 9.4 y 9.4 respectivamente.

De las bacterias reportadas en cultivos anexos al positivo con candida, hubo desarrollo en más de 3 de ellos de *S. epidermidis* en el hemocultivo, siendo el dato más importante, ya que *E. coli* y *E. cloacae* también estuvieron presentes en igual número de veces pero en diferentes cultivos. Se reportó también el desarrollo de levaduras en urocultivo, lo que da pie a realizar otros estudios que muestren el inicio de la colonización para la detección oportuna e inicio de tratamiento profiláctico con el fin de evitar la diseminación.

El uso de anfotericina B está reportado en un 81.2% de los pacientes afectados con candidiasis, debido a que el 18.7% murió antes de que se conociera el resultado y se iniciara tratamiento.

De los datos obtenidos podemos concluir que el incremento de este padecimiento también se está presentando en nuestra unidad, y que aunque varios factores de riesgo no están a nuestro alcance para su manipulación y prevención, se pueden realizar medidas específicas para detectar oportunamente la colonización y evitar la diseminación.

INTRODUCCIÓN

En el Hospital Pediátrico Moctezuma, (HPM) anualmente se atienden cerca de 150 neonatos por año, en la mayoría de los hospitalizados con diferentes patologías Quirúrgicas (Atresia intestinal, Gastrosquisis, Atresia de esófago, etc.), esta alta frecuencia se debe a que el Hospital es conocido como un lugar de concentración para la atención de este tipo de casos, aunque también se atienden problemas Médicos (sepsis, metabólicas, respiratorias), que incluyen una diversidad de factores de riesgo que incrementan la morbimortalidad aunada a su patología de base, de tal forma, que es importante conocer algunos de estos factores, como lo es la candidiasis neonatal sistémica.

Durante nuestra formación como Pediatras, reconocemos la frecuencia de padecimientos que se están presentando en el paciente que atendemos y debido a que en los últimos años se ha incrementado la incidencia de la candidiasis neonatal sistémica a nivel mundial y en nuestro Hospital no es la excepción, surge la inquietud de evidenciar las características que acompañan a los pacientes que fueron afectados por esta patología, por lo que se realizó esta investigación.

Debido al alto riesgo en el que se colocan los pacientes con patología quirúrgica por los procedimientos a los que son sometidos, reconocemos la elevada mortalidad a la que se encuentran sujetos durante su estancia; ya que

parte de la evolución depende de nuestra intervención para su manejo, conocer los factores de riesgo posibles a modificar a nuestro alcance para disminuir la tasa de morbimortalidad lograría beneficios en todos los aspectos, desde reducir costos por tiempo de estancia hospitalaria, hasta disminuir complicaciones y secuelas de los padecimientos tratados. Realizando los análisis correspondientes identificaremos si realmente el factor quirúrgico tiene un peso enorme sobre la predisposición a la infección por hongos, o solo es un punto más junto a otros factores de riesgo más fuertes.

La presentación clínica es inespecífica constituyendo la mala perfusión distal, el aumento del soporte ventilatorio y la hipertermia los signos predominantes que hasta el momento se han reportado en la literatura, sin embargo, debido a que existe confusión con otras variables como causa de este tipo de evidencias clínicas, realizar un diagnóstico de Candidiasis Sistémica Neonatal apoyado por clínica resulta muy aventurado efectuarlo, por lo que aun y cuando es bajo el porcentaje de cultivos positivos que demuestran la presencia de esta infección, se toma como punto principal para su diagnóstico.

Numerosos factores de riesgo han sido identificados, desde factores relacionados con el huésped y otros que prolongaron la hospitalización. En un estudio de regresión logística multivariado se observó que el peso al

nacimiento menor de 1000 grs. y cirugía abdominal, demostró un severo factor de riesgo asociado con candidemia, y todavía la edad menor a 32 semanas provee un predictor de riesgo significativo. Coinciden varios estudios que el inicio de la colonización es por vía gastrointestinal. Rowen demostró que en los recién nacidos de bajo peso mostró que la colonización endotraqueal con *Candida* fue del 5.9% incrementando el riesgo de enfermedad invasiva. Sin embargo en nuestro estudio solo se observa la invasión por vía sanguínea y urinaria, siendo solo la primera tomada en cuenta por la técnica de esterilidad para el aislamiento de la candida, y la segunda como un hallazgo que deja la posibilidad de investigar posteriormente si la vía urinaria en nuestros pacientes es un factor más predominante para la invasión de la candida.

Saiman en su estudio reportó que por estancia intrahospitalaria mayor de 7 días pero no más de 14 es un riesgo marcado para candidemia porque la relativa inmunodeficiencia de los neonatos pretérmino tuvo un impacto máximo durante la segunda semana de vida, se reconoció que un Apgar menor de 5 a los 5 minutos, shock, coagulopatía intravascular diseminada, el uso de intralípidos en la Nutrición parenteral, uso de catéter venoso central, H2 bloqueadores y la intubación endotraqueal por más de 7 días (7); tomando en consideración estos y otros factores de riesgo se decidió recopilar una serie de datos que muestren las características de los pacientes hospitalizados en nuestra Unidad, pero sobre todo evidenciar las diferencias con los recién nacidos que no fueron afectados por la candidiasis neonatal sistémica. No se discutirá más allá de las técnicas del tratamiento empleado, pero se reporta el uso de la anfotericina B como parte del manejo de este padecimiento. A pesar de que existen varios factores que se mezclan para determinar su influencia en

la mortalidad, se considerara que los cultivos positivos arrojan mayores posibilidades de defunción.

ANTECEDENTES

Los hongos son uni o pluricelulares, con estructura eucariótica, poseen nutrición heterótrofa de carbono de tipo absorptivo; pueden presentar dos tipos de organización celular: filamentosa (hifa – estructura pluricelular alargada de paredes paralelas cuyo conjunto da lugar a un micelio o talo) o levaduriforme., (unicelular aunque puede formar un pseudomicelio y a veces incluso desarrollar una hifa verdadera). El género *Candida* está encuadrado dentro de los hongos imperfectos (dentromycota) de la clase *Blastomycetes* y dentro de la familia *Cryptococcaceae*.

Candida puede observarse como células redondeadas u ovaladas de 3 a 5 um, grampositivas y con un metabolismo principalmente aerobio. Es capaz de producir gemaciones y puede formar pseudomicelio o verdadero micelio o ambos y tiene una reproducción asexual por blastoconidios

En la adhesión de *Candida* a distintas superficies la membrana y la pared celular son fundamentales. Se han descrito más de 100 especies distintas y también pueden encontrarse en la microbiota normal de la cavidad oral, el tubo digestivo, la vagina y el ambiente (1). pero solo un pequeño grupo es patógeno para los humanos, y los más comunes, que destacan, son: *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicales*, *C. krucei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, de las anteriores mencionadas, son responsables del 30 al 50% de la Sepsis en Neonatos.

Candida albicans necesita estar en fase levaduriforme para iniciar la lesión, en la fase miceliar conserva intacta su virulencia previa y constituye un mecanismo de escape a la actividad fagocitaria de los macrófagos.

DEFENSAS DEL HUESPED CONTRA LA INFECCIÓN FÚNGICA

En el sentido estricto de la palabra, no existen levaduras patógenas por naturaleza. Las que están relacionadas con enfermedades en el hombre son incapaces de producir infección en individuos sanos normales. Están en él como comensales y necesitan que se produzcan alteraciones en sus defensas celulares, en su fisiología o en su flora normal para poder colonizarlo, infectarlo y producirle enfermedad (16)

Los linfocitos inmaduros y el sistema de anticuerpos en los recién nacidos de bajo peso (RNBP), predispone a la colonización de la piel y mucosa. Los neutrófilos juegan un papel importante en la defensa contra *Candida*, junto con metabolitos de oxígeno, anticuerpos, citocinas y activación

del C3 del complemento, lo cual también está disminuido en los RN Pretérmino. Los granulos de los neutrófilos y sus citocinas fagocitan las hifas y pseudohifas de este hongo, también los macrófagos juegan un papel

importante, debido a que no requieren del complemento para fagocitar, pero también esta deteriorada esta habilidad en los neonatos pretérmino.

DEFINICIÓN:

El recién nacido (RN) puede sufrir distintos tipos de infección por hongos, ya sea localizada o generalizada; de ellas, la candidiasis es con mucho la más frecuente. Hay dos tipos fundamentales de infección por candida, la superficial o de piel y mucosas, y la diseminada, nosotros nos ocuparemos de la segunda. En la cual se emplea el término “diseminada”, para designar a la enfermedad en la cual los órganos profundos del cuerpo están infectados con este hongo.

La candidiasis que puede comprender cualquier tejido corporal, aunque en gran parte de los casos la infección predomina en dos o tres órganos, iniciando por la colonización y por vía hematógena llegar a los tejidos de uno o más órganos. A diferencia de la “Candidemia”, que es transitoria sin un foco discernible de infección; sin embargo, en pacientes con inmunodeficiencia grave, la mayoría que padece candidemia sufre enfermedad diseminada. Depende de los sitios afectados y de la amplitud de la afección las manifestaciones clínicas. En Recién nacidos la enfermedad diseminada semeja a aquellos que sufren de Sepsis por otros microorganismos.

La enfermedad diseminada se ha tratado de clasificar, aunque es muy discutible, en a) candidemia asociada a catéter, cuando se aísla el hongo en sangre, en un RN con catéter vascular, sin signos clínicos y, B) candidemia o infección verdadera cuando hay afección de órganos o que el hongo se aisle en ausencia de un catéter vascular o persista en sangre después de retirarlo(2)

SEPSIS NEONATAL: La sepsis es una infección sistémica con evidencia clínica que según su gravedad, se manifiesta con diversos grados de una respuesta inflamatoria sistémica, (taquipnea, taquicardia, leucocitosis o leucopenia, fiebre o hipotermia).

EPIDEMIOLOGÍA:

La candidiasis neonatal sistémica es un padecimiento que se ha hecho más frecuente en las unidades especiales de neonatología. Con el incremento de sobrevivientes más pequeños y más inmunocompromiso en recién nacidos pretérmino (22); la incidencia que se reporta en el recién nacido va del 5-10% y una mortalidad del 15 a 54% y es un fenómeno a nivel mundial. (1,2). Antes de los 80 era muy rara y en tal década se refería su aislamiento en 1 a 3% de todos los casos de sepsis neonatal, lo que ha aumentado a 10% en general, básicamente en la de tipo tardío o nosocomial, en la de inicio temprano,

aunque su frecuencia también ha aumentado, continua muy baja y en una serie grande reciente es de 2.4%(2)

En estudios multicéntricos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), hay incrementos de incidencia de la Sepsis por Hongos de 26% de 1991-1993 hasta 34% de 1998 al 2000.(22). En México la frecuencia en los años 80 era de 2% o hasta 0%, se desconoce la situación actual. La frecuencia de Sepsis por Candida afecta 3 a 7% de los RN de bajo peso, contra 0.6% de los de peso mayor de 2,500 grs aunque estos últimos con presencia de malformaciones congénitas mayores y que por ende requieren mayor estancia hospitalaria (2)

COLONIZACIÓN FÚNGICA:

Estudios diversos han determinado que en los RNBP la colonización ocurre aproximadamente a las 2 semanas de vida. La infección depende de la exposición, de el tamaño del inóculo, la susceptibilidad del huésped y las propiedades del patógeno. La colonización por corioamnioitis causada por Candida es un raro evento, ejemplo de la transmisión vertical, y de la horizontal en su mayoría se debe a los cuidados de los trabajadores de la salud, en un estudio multicéntrico aislaron de las manos de los trabajadores Candida species en un 29%, y *C. parapsilosis* fue el tipo de hongo encontrado y *C. albicans* solo en un 5%.

Un estudio reciente de el lavado de manos en una UCIN, demostró que en aproximadamente en 12 horas eran tocados los pacientes por los trabajadores de la salud un promedio de 78 veces (22), lo que apoya el anterior resultado; entre otros motivos que provocan la invasión son los catéteres y tubos endotraqueales, siendo mayor el crecimiento demostrado in Vitro el crecimiento de especies Candida que bacterias cuando se administra Nutrición parenteral total (NPT).

FACTORES DE RIESGO:

Esta colonización en el neonato puede ser en los primeros días del 4-19% en tubo digestivo, y que aumenta a 60-80% para las 2 o 4 semanas de edad. Incrementando con esto la frecuencia de infección diseminada hasta 3 veces más. Los factores de riesgo que se destacan para su presentación son el sistema inmune inmaduro, el tiempo de hospitalización, el uso de antibióticos de amplio espectro, peso al nacimiento menor de 1500 gramos, la prematuridad, el uso de esteroides, uso de catéteres intravasculares, nutrición parenteral en especial por los lípidos que contiene, ventilación mecánica y patología diversas (infecciones con inmunocompromiso, enfermedades congénitas, eventos quirúrgicos etc.).(1,3,5,6,8). También se mencionan el uso de antagonistas H2 que predispuso la colonización de *C. parapsilosis* y posteriormente la invasión de *C. albicans*.

La colonización de la piel y tracto gastrointestinal fue detectado en aproximadamente 30% de los RNBP, y 37% en los de muy bajo peso. El incremento de la pérdida de agua transepidermico en los pretérmino facilita el

desarrollo de la colonización y crecimiento fúngico. Debido al incremento de la permeabilidad de su piel, los substratos como la glucosa pueden difundir a la superficie epitelial facilitando el crecimiento de Candida. Otro estudio en donde se cultivaron las heces por 6 semanas se observó que la colonización gastrointestinal fue de 63% con 66% que tuvieron más de 8×10^6 de UFC de candida por gramo de evacuación, y el 50% de estos pacientes desarrollaron síntomas gastrointestinales, con un 28.5% de diseminación a sepsis después de 1 a 3 semanas de la colonización.

Se ha visto que la colonización del tubo endotraqueal por hongos se presenta aproximadamente en 6.5% de los neonatos a término y 8.3 a 11% con bajo peso y 42% de muy bajo peso (22)

Las formas de adquirirla son la vertical, por el contacto con las secreciones maternas en el embarazo, y sobre todo en el parto, y la horizontal dentro del hospital, la primera de estas con una presentación muy baja de candidiasis congénita, y la segunda que es la que nos ocupa es la transmisión por el personal, de fomites o infusiones contaminadas.(2,3).

CUADRO CLÍNICO

La forma de Candidiasis diseminada tiene signos clínicos de los sitios en donde se puede localizar, (Sistema Nervioso Central, Oftálmico, Renal, Cardíaco, etc.), siendo la afección renal en el 85% la más frecuente y en los prematuros, hasta el 3 a 4% con una mortalidad hasta del 25 a 54%, sin embargo, asintomática hasta en 60% de los casos. (2,4,19), siendo entonces difícil la detección clínica para determinar la presencia de la candidiasis sistémica, lo que retarda su manejo e incrementa su mortalidad, por lo avanzado de su lesión.

Sistema Nervioso Central, la afección incluye meningitis, abscesos cerebrales difusos y ventriculitis, con o sin hidrocefalia, se observa en el 10 a 30% de los casos. Las manifestaciones clínicas varían desde signos y síntomas de inflamación meníngea o encefalitis, hasta asintomático. Menos del 50% de pacientes con infección en meninges presenta pleocitosis en el LCR o hipoglucorraquia. En tomografías y ultrasonidos pueden detectarse los abscesos fúngicos, en un estudio en RN de muy bajo peso 6 de 13 pacientes con abscesos del SNC fueron detectados por este método. También han hallado asociación con Leucomalacia Periventricular, por las citocinas que provocan el daño, pero sobre todo las consecuencias que se presentarán en el neurodesarrollo e los pacientes afectados.

En vías urinarias hay reportes de 50 hasta un 70%. La hipertonicidad y la acidosis del lumen tubular libera una respuesta inflamatoria renal (22). La candiduria es a veces la única manifestación de enfermedad diseminada con mayor frecuencia, la candiduria se relaciona con instrumentación, un catéter a permanencia o anomalías anatómicas de las vías urinarias.

Pueden presentarse síntomas de cistitis y las masas de Candida llegan a obstruir los uréteres y causan neuropatía obstructiva. Cilindros de Candida en orina sugieren infección de los tejidos renales (4).

A nivel Digestivo, puede manifestarse como una Enterocolitis de cualquier origen, aunque la mayoría inicia a nivel oral (algodoncillo) con detección de placas blanco-amarillentas, adherentes en la mucosa oral, gingival o lingual, que pueden llegar hasta el esófago.

Musculoesquelético, se puede observar artritis y osteomielitis, que se consideran dentro de las manifestaciones de enfermedad sistémica. Se han publicado más de 22 casos en lactantes menores de 14 semanas, de manera característica, la lesión es una tumefacción fusiforme de las extremidades inferiores, caliente al tacto, pero el mayor síntoma fue el dolor localizado.

El Aparato Respiratorio, se afecta de tres maneras: por colonización de las mucosas, por infiltración invasora de tejidos profundos y por una respuesta alérgica a los antígenos; difícilmente solo se limita a laringe o bronquios, así que con mayor frecuencia se vincula a enfermedad pulmonar y sistémica, con invasión del parénquima que puede manifestarse como neumonía, lesiones nodulares, abscesos o empiema. La fiebre y la taquipnea son síntomas frecuentes.

Oftálmico se ha reportado endoftalmitis por *Candida* hasta en 50 a 70% de los casos por lo que aún en los casos que sea sólo sospecha la infección debe hacerse una exploración intencionada por oftalmoscopia indirecta, que revela opacidad del vítreo con lesiones blanquecinas circundantes, también se ha asociado la infección por *Candida* con la aparición de estadios avanzados de retinopatía del prematuro.

Cardiovascular: se asemejan las manifestaciones a la endocarditis bacteriana subaguda, además la taquicardia de Carditis por *Candida* se relacionó temporalmente con la introducción de catéteres venosos centrales, por lo que no está como hallazgo aislado

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de candidiasis diseminada se dificulta, pues en el 50% de los casos no es posible su aislamiento, por tanto la piedra angular es demostrar su presencia en líquidos que son estériles, por lo que el diagnóstico debe fundamentarse en la clínica, (alteraciones respiratorias, inestabilidad térmica, intolerancia a la vía enteral, hipoactividad, visceromegalias, distensión abdominal, entre otros) y el laboratorio, además de no presentar mejoría a pesar del cambio de antimicrobianos, deterioro progresivo y multinvasión. (4,5,6)

Para el diagnóstico por clínica de la candidiasis neonatal sistémica se ha visto que la determinación de cuando menos 6 de los siguientes factores de riesgo, son un predictor confiable de infección por hongos, reportado en un estudio retrospectivo en donde se encontró que 82% de los neonatos con sepsis por *Candida*, tenían seis de tales factores, contra solo 18% de los neonatos con sepsis de origen bacteriano.(2).

ANTECEDENTES

1. Ingreso a una UCIN, con una tasa elevada de candidemia
2. Administración de antibióticos de amplio espectro
3. Administración de cefalosporinas de tercera generación
4. Resultado negativo del Hemocultivo
5. Disminución sostenida en la cuenta de plaquetas por más de 3 días
6. Esteroides Sistémicos

DATOS CLÍNICOS

1. Ayuno
2. En asistencia a la ventilación
3. Inestabilidad cardiovascular que requiera de vasopresores

También se ha visto que la presentación clínica es inespecífica constituyendo la mala perfusión distal, el aumento del soporte ventilatorio y la hipertermia los signos predominantes. Dentro de los exámenes de laboratorio los hallazgos más constantes reportados son la presencia de leucocitosis y de plaquetopenia (25), aunque también sugieren en recién nacidos pretérmino la hiperglucemia sobre todo para infección con *C. parapsilosis* (21,22).

Sin embargo, debido a que existe confusión con otras variables como causa de este tipo de evidencias clínicas y de laboratorio para realizar el diagnóstico de candidiasis sistémica neonatal resulta muy aventurado efectuarlo, por lo que aun y cuando es bajo el porcentaje de cultivos positivos que demuestran la presencia de esta infección, se toma como punto principal para su diagnóstico.

Las levaduras en gemación se ven con facilidad en raspados y otras muestras. La presencia de pseudohifas es sugestiva e invasión tisular. El cultivo es definitivo, los de sangre pueden tomar 3 o más días para arrojar los resultados positivos o permanecer negativo, incluso cuando existe la enfermedad diseminada o endocarditis. La *Candida* nunca debe considerarse como un contaminante en cultivos de sitios estériles de modo normal. *Candida* en cualquier cantidad en la orina representa infección verdadera. La capacidad de las levaduras para formar tubos germinales cuando se incuban en suero humano permite una determinación presuntiva de la especie *C. albicans*.

En nuestro Hospital contamos con el servicio de Bacteriología, en donde se realiza la determinación por visión directa en EGO (examen general de orina) y fluidos de secreciones, con la identificación de levaduras, sin embargo, solo desde el año pasado se da apoyo con los medios de cultivo más específicos para determinar el tipo de *Candida*, debido a esta circunstancia, es por lo que nuestro estudio solo abarcara un año de revisión.

Ocupa el quinto lugar dentro de los agentes etiológicos la candida en infecciones nosocomiales en pediatría y en neonatos hasta un 10% de estas. (2,18), sin embargo la Candiduria y el Hemocultivo son hallazgos frecuentes solo en el 50% de los casos (5,6).

Se refiere que después de 3 días de hospitalización, presentan cultivos positivos para Candida, dando una incidencia de este tiempo de 12.3 casos por cada 1000 pacientes inclusive mencionan que la incidencia de cada día de estancia es de 0.64 por cada mil y de 0.63 por cada catéter día.(7). Debido al uso frecuente de catéteres venosos centrales en nuestra unidad, pero sobre todo el tiempo que permanecen sin recambio del mismo, habrá que considerar las medidas que deberán tomarse cuando haya datos de Candidemia, como los descritos por Karlowicz en cuanto al retiro temprano o tardío del catéter, que se verá reflejado en la mortalidad asociada con la Candidiasis.

Con el fin de determinar duración y mortalidad de candidemia con o sin remoción de CVC en neonatos, M. Gary Karlowics y col. realizaron un estudio sobre 104 neonatos con candidemia (detectada por técnica BACTEC); a 50 neonatos le retiraron el CVC en forma temprana (<3 días del primer cultivo positivo para Candida sp) y a 54 neonatos le retiraron el CVC en forma tardía (>3 días del primer cultivo positivo para Candida sp). Los resultados encontrados son que el retiro del CVC en formas tardía se asocia con un incremento de la mortalidad en candidemias por C. albicans y prolonga la duración de la candidemia independientemente de la especie de Candida (20).

Mas grave aun es no solamente la Fungemia, sino la asociación de esta con la incidencia elevada de Bacteriemia, lo que incrementa en los reportes internacionales, el elevado índice de mortalidad, aunque existen algunos estudios recientes, con incidencia de asociación baja. (10).

Al identificar patologías como la candidemia, candidiasis oral y candidiasis perianal con la presentación de la candidiasis sistémica previa a ella, se han observado vías de probable inicio del proceso infeccioso, como en el caso de tromboembolias por la vía de los catéteres, con afección principalmente pulmonar entre otros.(22,24)

De tal suerte que es necesario conocer nuestras propias estadísticas y la repercusión que tiene sobre nuestros pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Pediátrico Moctezuma haciéndose un especial énfasis en la morbimortalidad.

TRATAMIENTO:

Existe el Tratamiento Preclínico, que consiste en la administración de antimicóticos antes de la aparición de evidencia clínica de infección. Requiere un screening microbiológico cuidadoso, y considerar como colonización anormal la presencia de 2 o más focos positivos. El objetivo de este tratamiento sería evitar la candidiasis diseminada y su oportunidad terapéutica sería buena. El Tratamiento Empírico, consiste en el uso de antifúngicos con alta sospecha

de infección micótica en quienes no se ha podido demostrar el foco o el agente causal. Entonces son pacientes con sepsis o falla orgánica múltiple, con varios sitios de colonización micótica, y múltiples factores de riesgo en quienes no se ha demostrado una etiología bacteriana y no responden a los antibacterianos. Su objetivo sería el tratamiento precoz de una Candidiasis oculta y reducir su morbi-mortalidad, pero su oportunidad terapéutica ya es limitada. Y por último el tratamiento definitivo en donde se demuestra la candidemia o la invasión, desde la remoción de un catéter venoso central, que debe retirarse con el uso de antifúngicos. A continuación se describen los antifúngicos más usados para el tratamiento de la Candidiasis Neonatal Sistémica.(5)

La anfotericina B ya sea sola o con 5-fluorocitosina; esta última se emplea en especial, si hay meningitis por Candida, actúa sobre la membrana celular del hongo destruyéndola, no se absorbe en forma adecuada por vía gastrointestinal y no atraviesa la barrera hematoencefálica, en el neonato los niveles en LCR pueden llegar a ser 40 a 90% de los alcanzados en sangre. Con dosis inicial de 0.1 a 0.2 mg/kg/día, aplicada cada 24 hrs, en solución glucosada al 5%, en una concentración no mayor de 0.1 a 0.2mg/ml y a pasar en 4 a 6 horas, según la tolerancia. No requiere de protección de la luz, Después se aumenta en forma progresiva hasta 0.5 a 1 mg/kg.

La velocidad a la que se incremente la dosis también depende de la tolerancia al medicamento, aunque parece haber relación entre lo rápido que se alcance la dosis máxima y la respuesta clínica, por lo que la dosis máxima debe alcanzarse en 3 a 4 días. La dosis máxima de 0.5mg/kg puede dejarse para los RN de peso muy bajo (menores de 1500 g) y la de 1 mg/kg/día para los RN de más peso o para ciertas especies de candida diferentes a la albicans, aunque la anfotericina B es mejor tolerada por RN, se han descrito efectos colaterales importantes como nefrotoxicidad, que puede llegar hasta insuficiencia renal, hipokalemia, hepatotoxicidad, anemia y trombocitopenia. Esto parece depender de la magnitud de la dosis y la velocidad de administración, de la concentración del antibiótico y del empleo inicial de preparados no totalmente puros, pueden intervenir en estas reacciones el uso de esteroides, tan frecuente en los neonatos. En caso de hipokalemia menor de 3mEq/L o elevación de la creatinina al triple de la cifra basal se debe disminuir la dosis o aumentar el intervalo de la dosis a cada 48 horas.

La duración total del tratamiento varía de 14 a 21 días o bien dosis acumuladas de 10 a 15 mg/kg hasta 20 a 30mgkg, con la dosis mayor para los neonatos de más peso o para los que al principio tuvieron, además del hemocultivo positivo, signos evidentes de la infección, o que ésta fuera ocasionada por cepas distintas a C. albicans o que los hemocultivos seriados tardaran en hacerse negativos. Preparaciones de anfotericina B basadas en lípidos, que en fecha reciente se han realizado cuyas diferencias básicas con la convencional son su toxicidad que es considerablemente menor, y su costo que es mucho mayor.

Esto es debido a su asociación con lípidos, así, sólo se libera directamente a los hongos y no a las células del huésped, por las lipasas que producen las células inflamatorias y los propios hongos. Hay tres tipos la liposomal, el complejo lípido de anfotericina B y en dispersión coloidal, donde solo los 2 primero han sido aprobados para su uso. El tipo liposomal parece que atraviesa la barrera hemato-encefálica de forma importante. Este preparado es el que más se ha usado en neonatos, la dosis es de 1 a 7mg/kg/día, en general se usan a 5mg/kg, en ocasiones con una dosis inicial de 10 mg/kg, sin un acuerdo total. Se refiere eficacia de 70 a 83% y sus efectos colaterales importantes pueden llegar a ser nulos.

La 5-Fluorocitosina, es una fluoropirimidina que inhibe la síntesis de proteínas, solo para vía oral, por donde se absorbe adecuadamente y alcanza en LCR, hasta 88% de concentración. Actúa en forma sinérgica con la anfotericina y no debe usarse de forma única, pues desarrolla rápidamente resistencia. Dosis de 50 a 100 mg/kg, una vez al día. Se requiere medición de niveles séricos siendo adecuados de 100 ug/mL pues al rebasar esta cifra ocurre toxicidad con neutropenia transitoria y daño hepatocelular, debe ajustarse en caso de daño renal.

El fluconazol, es un agente biazole, es más fungistático que fungicida y actúa al impedir la síntesis de ergosterol de la membrana celular del hongo, tiene presentación oral e intravenosa, siendo la primera absorbida hasta en 92%. Tiene una buena concentración en orina, LCR, espacios articulares, y menos efectos colaterales. Es el azole del que hay más experiencia en el RN, en estudios no controlados se ha encontrado una tasa de curación de 60 a 80% en casos de infección generalizada, con solo elevación de transaminasas y rash cutáneo como efectos colaterales en caso de que se presenten.

En un estudio controlado se compara el fluconazol contra la anfotericina B, con una muestra de solo 12 RN, para el primero y once para el segundo, que presento una mortalidad del 33 al 45%, respectivamente, sin diferencia significativa, y con mucho menos efectos adversos para el fluconazol, además este último con menor costo.

Es probable que el fluconazol sea el medicamento de primera línea en candidiasis cutánea congénita no diseminada, en candidiasis urinaria o en candidiasis diseminada que curse con insuficiencia renal,(por el padecimiento o los mismos medicamentos), en que no se pueda usar anfotericina B o 5-fluorocitosina.

En nuestro estudio solo se hace evidencia del manejo de pacientes con diferentes factores de riesgo que fueron manejados con anfotericina B, los resultados obtenidos se verán reflejados en la mortalidad o egreso.

PREVENCIÓN:

Se requieren de varias estrategias para lograr resultados satisfactorios, para la disminución de este tipo de padecimiento, aunque parece que los avances para prolongar la vida en pacientes extremadamente pequeños son inversamente proporcionales a las complicaciones que pudieran presentar durante su manejo, el siguiente cuadro menciona los puntos más fundamentales para evitar las infecciones nosocomiales.(1).

Teniendo en consideración el uso importante de esquemas de antibióticos el agregar un profiláctico incluye también mayor manipulación y hasta agresividad, tomando en cuenta a Kicklighter su estudio, mostró que hubo reducción en la presentación de Candidiasis, con el tratamiento profiláctico en neonatos, y la eficacia del uso de anfotericina B, siempre verificando que no se presentaran efectos adversos con su uso (23).

Otros estudios pequeños no controlados y retrospectivos han reportado que el tratamiento antifúngico empírico es seguro y que podría mejorar el pronóstico en grupos seleccionados de recién nacidos de muy bajo peso. Recientemente, se ha desarrollado un score clínico para el inicio de tratamiento antifúngico empírico en este tipo de pacientes que incluye presencia de trombocitopenia, edad gestacional y exposición previa a cefalosporinas de tercera generación o carbapenem (27). Por lo que habrá pie para el inicio de medicamentos profilácticos que protejan el desarrollo intrahospitalario de los neonatos en nuestro Hospital

PRONÓSTICO:

Afortunadamente ha disminuido de un 60 a 70% en estudios iniciales, hasta 15 a 54% en la actualidad con un promedio de 30%. El descenso se debe a la mejoría en el cuidado intensivo de los neonatos, a mayor índice de sospecha clínica combinado con pruebas diagnósticas más agresivas y un tratamiento temprano. La mortalidad tiene que ver como ya se menciona con la susceptibilidad del neonato, su menor edad gestacional, el tipo de candida que causa el problema, siendo *C. albicans* la más agresiva.

Comparando el hongo con las Bacterias Gramnegativas, no es tan alta la mortalidad por sepsis, siendo de 40% en general para estas últimas y 60% para pseudomonas, pero sí es superior a la causada por grampositivos que en forma global es de 10%. La mortalidad en neonatos en un estudio con o sin candidiasis sistémica mostró que fue similar con 37 y 35% respectivamente, pero los sobrevivientes tuvieron mayor frecuencia de enfermedad pulmonar crónica, de leucomalacia periventricular, de retinopatía grave,(22 vs9% así como resultados neurológicos adversos, 60 vs 35% de los que 41 y 12%, en forma respectiva, tuvieron secuelas graves o incapacitantes.

PRINCIPIOS PARA LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES HOSPITALARIAS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

Seguir las precauciones generales recomendadas al entrar en contacto con cualquier paciente

guantes, batas, mascarillas y medidas de aislamiento

Diseño de la sala de recién nacidos

adecuada relación enfermera con num. de pacientes

evitar hacinamiento y sobrecarga de trabajo

lavabos de fácil acceso, sol. antisépticas, jabón y sanitas

Lavado de manos

mejorar su cumplimiento

lavado antes y después del contacto con el enfermo

uso adecuado del jabón o sol. antisépticas

sol. antiséptica de base alcohólica en la cabecera de cada paciente

proporcionar emolientes al personal de la unidad

educación del personal

Reducción al mínimo de los riesgos de contaminación del Cateter

Venoso Central

máximas precauciones con las barreras estériles al introducir

CVC con técnica aséptica

asepsia local con gluconato de clorhexidina

reducir al mínimo las tomas repetidas del catéter para muestras

disminuir los días con el CVC (Catéter venoso central)

preparación estéril de los líquidos para introducir por el CVC

Cuidado minucioso de la piel

Estimular el cambio rápido y oportuno a la alimentación enteral

Educación del personal de las unidades neonatales

Vigilancia y estudio continuos de las tasas de infección hospitalaria en las UCIN

De Adams-Chapman I, Stoll BJ; *Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit.* Curr Opin Pediatr 2002; 14:157

JUSTIFICACIÓN

Debido a que en el Hospital Pediátrico Moctezuma se reciben en la Unidad de Cuidados Intensivos, patologías complejas, que predisponen al paciente a tener una hospitalización prolongada, siendo el principal factor desencadenante para que se inicie el acumulo de los demás factores agravantes y como consecuencia un desenlace no deseado, es importante conocer la prevalencia en este estudio de uno de ellos, como es la candidiasis sistémica neonatal, así como su morbimortalidad sobre los pacientes, ya que en la literatura nacional e internacional reportan un incremento en la incidencia de este padecimiento. Conocer este dato ampliara el manejo oportuno, disminuyendo la morbilidad, valorando mejorar los factores de riesgo a nuestro alcance y considerar así bases para estudios futuros acerca de su prevención.

Magnitud. Debido al incremento que se ha dado en los últimos años de la candidiasis dentro de las infecciones nosocomiales, así como el número de casos que durante nuestro desempeño laboral se ha presentado con infección por candida, nos comprueba el hecho de que se deben tomar medidas en todos los aspectos para reducir esta frecuencia, pero sobre todo ayudar a reducir la mortalidad que también genera.

Trascendencia. Los pacientes que ingresan a la sala de Neonatología del Hospital Pediátrico de Moctezuma, presentan sobre todo problemas quirúrgicos debido a que se ha concentrado la población de este tipo al ser reconocido el hospital como especializado en Cirugía Pediátrica, debido a estos padecimientos la estancia intrahospitalaria puede prolongarse y junto con otros factores de riesgo, ha sido más que factible el incremento de la candidiasis como infección nosocomial, por lo que para disminuir tanto estancia hospitalaria que incrementa costos como la mortalidad es importante detectar los riesgos que provocarían el desarrollo de este padecimiento, y las medidas que se pueden tomar para disminuir su agresividad.

Vulnerabilidad. Considerando los datos que prevalezcan en pacientes que desarrollen candidiasis sistémica, valorar a partir de estos resultados posteriormente el uso de profilaxis, el incremento de medidas higiénicas, incluso hasta manejo como aislados, determinar el retiro oportuno de catéteres y hasta evitar el cierre de la unidad de neonatología por aseos exhaustivos debido a la presencia de estas infecciones y de esta forma se lograrían disminuir costos, pero sobre todo la mortalidad.

Factibilidad. Debido a que los recursos que se necesitan tanto humanos, como materiales para llevar a cabo la investigación son mínimos, tenemos a nuestro alcance el análisis; tomando en consideración los resultados y medidas que a partir de estos puedan realizarse se verán reflejados los beneficios en el paciente neonatal, disminuir los procedimientos de manipulación de catéteres, el aseo de manos antes y después de tocar al paciente entre otros factores son posibles de manipular para la mejoría del paciente de acuerdo a los resultados para evitar la diseminación de la candidiasis.

OBJETIVOS

General

Conocer el impacto de la prevalencia de la candidiasis sistémica en la morbimortalidad del neonato hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Pediátrico Moctezuma en un año. Evaluar los factores de riesgo que se presentan en los casos de la candidiasis sistémica en el 2005 en el Hospital Pediátrico Moctezuma.

Específicos

1. Conocer la prevalencia de la candidiasis neonatal sistémica en el 2005 en la UCIN del Hospital Pediátrico Moctezuma
2. Identificar la Mortalidad en los neonatos que presentaron candidiasis sistémica neonatal
3. Relacionar con Patología de base (médica o quirúrgica), la frecuencia de presentación de la candidiasis neonatal sistémica.
4. Reportar los factores de riesgo (edad, genero, peso, Apgar, tipo de nacimiento, nutrición parenteral, uso de catéteres, uso de ventilación mecánica y tiempo de hospitalización), que se asocian con la presentación de candidiasis sistémica neonatal en el Hospital Pediátrico Moctezuma
5. Identificar los medios que se evaluaron para el diagnóstico de candidiasis sistémica neonatal.
6. Conocer si el número de esquemas de antibióticos puede contribuir al desarrollo de Infecciones nosocomiales como la candidiasis sistémica neonatal.
7. Mostrar la asociación con sepsis por bacterias, con resultados positivos en cultivos de líquidos estériles.
8. Indicar el número de pacientes tratados con anfotericina B, y aminos que padecieron de candidiasis sistémica neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro estudio se caracteriza por ser retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal, se realizó en el Hospital Pediátrico Moctezuma, que pertenece a la Secretaría de Salud del Departamento del Distrito Federal, por medio de la investigación de datos en los expedientes clínicos del archivo del mismo hospital. Se definió como criterio de infección el aislamiento de *Candida* en sitios normalmente estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo y orina obtenida por punción suprapúbica o cateterismo).

En el periodo comprendido del primero de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del mismo año se evaluaron todos los expedientes de acuerdo a los criterios que a continuación se describen:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.-Todos los pacientes neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico de Moctezuma del 01 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2005
- 2.-Recién nacidos sin importar la edad gestacional
- 3.-Ambos géneros
- 4.-Expedientes completos aunque el caso haya sido defunción.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.-Que no se cuente con expediente completo
- 2.-Que el paciente se encuentre fuera del periodo neonatal
- 3.-Que el caso se encuentre fuera del tiempo estipulado para la evaluación

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.-Que el expediente reportado no haya ingresado dentro del periodo establecido.
- 2.-Expedientes clínicos de pacientes que cumpliendo con los criterios de inclusión, sean trasladados a otra unidad.

VARIABLES

Candidiasis Sistémica: se tomará como positivo al paciente que tenga reporte por hemocultivo de el desarrollo de candida ya sea por vía central o periférica, considerando que es el procedimiento con estricto apego que maneja esterilidad, para hacer confiable el diagnóstico

Edad: expresado en número de días de vida extrauterina, al ingreso en la unidad neonatal; clasificado en prematuridad (menos de 38 semanas de gestación –sdg-), RN de término (38 a 41sdg) y RN posttérmino (mayor de 41 sdg), de acuerdo al número de semanas de gestación al nacimiento.

Peso: descrito en gramos al ingreso a la Unidad de cuidados intensivos neonatales, se clasificara en eutrófico (2500 a 3500 grs), hipotrofico (menor de 2500 grs) e hipertrofico (más de 3500 grs), y de acuerdo a los gramos de peso al nacimiento.

Género: determinado por sexo masculino o femenino.

Apgar: puntaje al nacimiento del paciente, que será registrado solo al minuto del nacimiento, clasificado como normal mayor de 8, leve 7, moderado 4-6 y severo o grave debajo de 3.

Tipo de Nacimiento: vía por la cual se obtuvo el producto: Vaginal (Parto eutócico), Cesárea, Fortuito, Empírico (atendido por Partera), y Parto distócico.

Tiempo de hospitalización: expresado en número de días de estancia intrahospitalaria hasta el egreso, ya sea domicilio o por defunción.

Ventilación Mecánica: Control de la ventilación mediante Respirador artificial, ausencia presencia sumando el número de días que se asistió al paciente.

Catéter Venoso Central: invasión vascular que ingresa a la cavidad cardiaca, ausencia o presencia por el número de días que se mantuvo con el mismo si hubo cambio de catéter, se considerará como un nuevo registro de número de días.

Nutrición Parenteral total: alimentación por vía vascular, que cubre los requerimientos nutricionales, ausencia o presencia por el número de días que permaneció con la asistencia nutricional.

Esquema de antibióticos: uso de 2 o más antibióticos en el paciente, con cada cambio de antibiótico se tomara como cambio de esquema, siendo clasificados en cero, uno(dos antibióticos), 2 o más de tres esquemas de antibióticos, se hará énfasis en el uso de anfotericina, presencia y ausencia.

Patología Médica o quirúrgica: padecimiento con el que ingreso y curso el paciente del tipo Médico, en dónde no hubo necesidad de intervención por Cirugía para el manejo del paciente, y en el segundo caso que si lo requirió.

Laboratorios: cultivos de sangre, heces, orina, líquido cefalorraquídeo, exudado faríngeo, lavado bronquial, indicando la bacteria y en el caso hongo desarrollado como positivo

Mortalidad: fallecimiento del paciente en revisión

Bacterias asociadas: crecimiento por cultivos de flora patógena agregada en cultivos distintos al reportado con el desarrollo de candida.

Presencia de aminos: presencia o ausencia del uso de Dopamina, Dobutamina o Adrenalina

Para el análisis del estudio se aplicó el programa de EXEL, razón de momios, medidas de frecuencia y gráficos representativos.

RESULTADOS

De un total de 148 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Moctezuma, del primero de enero al 31 de diciembre del 2005, se recopilaron 118 expedientes, debido a los criterios de exclusión antes mencionados 30 expedientes quedaron fuera. La prevalencia presentada es del 15.6 por cada 100 hospitalizados.

Se obtuvieron 23 expedientes con cultivos positivos para *Candida*, para determinar cuáles eran incluidos para el diagnóstico de candidiasis sistémica neonatal se consideró la presencia de *Candida* en Hemocultivos, extraídos tanto por vía central como periférica, siendo un total de 69.5%(16), y los 7 restantes (30.4%) fueron reportes de coprocultivos, urocultivos, punta de canula, (no validados debido a la técnica de extracción), exudado faríngeo y punta de catéter (sin consideración ya que existe confusión con candidiasis oral en el primer caso y colonización en el segundo). De los pacientes positivos sobrevivió el 75% (12) y el 25% falleció. esto equivale a un 3.9% de tasa de mortalidad por *Candida* por cada 100 ingresos a la UCIN.

Se determinó un 56.2% (9) de pacientes con padecimientos no quirúrgicos y el 43.7% de quirúrgicos (7), en donde 7 (58.3%) de los primeros y 5 (42.6%) de los segundos sobrevivieron. El 75% fueron del sexo masculino (12) y 4 (25%) del femenino, en donde el 25% que corresponde a pacientes que fallecieron incluía a pacientes solo del sexo masculino. La proporción fue de 21.4% para el sexo femenino y 6.4% para el masculino, la tendencia es la afección a mujeres 3.3 más que al hombre.

En cuanto a la distribución por peso se apreció que el 56.2%(9) correspondía a recién nacidos hipotróficos (menos de 2500grs), y el 43.7% (7) de peso normal, no hubo registro para pacientes hipertróficos. La variación con el peso al ingreso conservo la relación proporcionalmente siendo 62.5% (10), con el 37.5%(6), respectivamente. En las gráficas 1 y 2 se aprecia la edad gestacional y la edad al ingreso, de los pacientes que cursaron con la candidiasis sistémica, el 18.7%(3) correspondió a recién nacidos pretermino y el 81.2% (13) de término; se dividió la edad al ingreso a la UCIN en categorías de menos de 24 hrs, de 1 a 3 días y más de 4 días, siendo el 43.7% (7), 25% (4), y 31.2%(5), respectivamente, lo que muestra ligeramente que la mayoría de los pacientes que cursan con este padecimiento, tienen menos de 24 hrs de vida extrauterina, podría tenerse entonces la posibilidad de que al tratarse de pacientes que en su mayoría son portadores de padecimientos quirúrgicos, la manipulación dejara más frágiles sus medidas inmunológicas, sin embargo, los porcentajes de presentación con este tipo de alteraciones no corresponde en forma significativa. Se muestra posteriormente como el tipo de nacimiento no influye concretamente con la presencia de la candidiasis; en cuanto a la valoración Apgar, se determinó su evaluación por grados de severidad de acuerdo al puntaje registrado al minuto de nacimiento, normal mayor de 8, leve de 7, moderado de 4-6 y severo más de 3, obteniendo un 65.5%(7), 6.2% (1), 25%(4) y 6.2% (1), respectivamente, lo que no contribuyo como factor de riesgo para la presencia de candidiasis.

La gráfica siguiente muestra varios factores de riesgo que han sido relacionados con la presencia de candidiasis sistémica, y que correspondieron a porcentajes muy elevados de presentación como se aprecia el eje de las abscisas, siendo un 93.7% (15) pacientes con candidiasis que tuvieron ventilación mecánica, y tuvieron catéter venoso central, el 81.2%(13), con nutrición parenteral, y recibieron tratamiento con anfotericina B, y el 87.5% (14) fue manejado con aminas, lo que entre otros factores la asociación con gravedad podría provocar confusión para solo atribuirlo a la candidiasis, sobre todo si recordamos que los padecimientos neonatales, por la edad ya son considerados de alto riesgo.

Observamos como la mayoría de los pacientes con candidiasis fueron manejados con más de tres esquemas de antibióticos, que aunque no se determinó específicamente los medicamentos más utilizados, la agresividad del manejo contribuye junto a otros aspectos al oportunismo del hongo.

En la última gráfica del análisis de los pacientes con candidiasis se aprecia la distribución de cultivos positivos junto con la determinación de la candida, aunque no son resultados determinantes, notamos que en los sobrevivientes hubo una asociación con otras bacterias en los hemocultivos, y en los finados no, lo que nos da la impresión de que la candidiasis fue fulminante, o bien que hubo contaminación en los otros cultivos o que se controló la infección por candida, aunque se presentara invasión bacteriana por que como ya antes se mencionó, el crecimiento de la candida, no es de ninguna forma reportado como contaminación.

Los resultados obtenidos del reporte de cultivos en los pacientes con candidiasis se encuentra en el cuadro No.1 en donde se coloca el número de veces que se presentó en cada tipo de cultivo mencionado, en donde el *S. epidermidis* en 3 ocasiones fue reportado en hemocultivos, las levaduras (*candida*) en el mismo número de veces en urocultivos, y el resto no tiene algún predominio, sin embargo, *Enterobacter cloacae* y *E. coli* en diferentes cultivos se presenta también en una frecuencia de tres, lo que no especifica alguna fuerza de asociación, pero si de contaminación, que por las características de las bacterias podría atribuirse a la manipulación excesiva de los pacientes.

El promedio de estancia en días de catéter venoso central de los pacientes con candidiasis sistémica fue de 22.1 días, comparado con un 16.1 días de los pacientes que no presentaron candidiasis, con una Razón de Momios del 11.3, lo que implica un 10.3 de significancia en riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Con respecto al uso de ventilación mecánica el promedio de días en los afectados fue de 20.3 días, y los no afectados 5.5 días, con una fuerza de asociación de 20.4 que es clínicamente significativo. En la Nutrición parenteral 16.3 días promedio fue administrada en los neonatos enfermos y 7.7 en los no enfermos, con 33 de razón de momios, que es altamente riesgoso. Tanto el uso de aminas como la aplicación de más de tres esquemas de antibióticos resultó con 9.4 de nivel de asociación, es decir, es clínicamente significativo, todos estos valores corresponden a un intervalo de confianza del 95%. En cuanto el bajo peso, tipo de padecimiento al ingreso a la UCIN, edad de nacimiento, edad ingreso y tipo de nacimiento, no se obtuvieron resultados de asociación.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio revelan una (prevalencia) por cada 100 pacientes hospitalizados del 15.6, de candidiasis sistémica, con un 25%(4) de mortalidad, que afectó en el 100%(4) al sexo masculino, es decir no hubo defunciones reportadas para el sexo femenino.

En nuestra revisión llama la atención que hubo predominio de infecciones por hongos en recién nacidos de término, y en el sexo masculino, siendo solo 4 mujeres de los 16 registrados positivos, aunque por las causas inmunológicas antes mencionadas el recién nacido pretérmino es el más afectado, el tipo de patologías que cursan los pacientes del Hospital Pediátrico Moctezuma, influye entre otros aspectos en la edad gestacional.

Aunque se considero que las patologías quirúrgicas estuvieran siendo un fuerte factor de predisposición para el desarrollo de candidiasis sistémica como lo reportado por Rabalais al analizar 17 recién nacidos mayores a 2,5 kg con infecciones invasoras por *Candida* donde describe que 14 de estos pacientes presentaban una malformación congénita mayor, que requirió cirugía siendo la mortalidad de esta serie de 60%, y Bustos quien también encontró la asociación; no hubo tal relación como factor de riesgo en nuestro Hospital.

Con respecto al peso al nacimiento y al ingreso a la UCIN, hubo asociación con los pacientes que pesaron menos de 2,500grs con el desarrollo de candidiasis sistémica, lo que apoya los estudios en donde el porcentaje de esta enfermedad se eleva de 5 hasta el 10% de presentación de bajo a muy bajo peso, y la incidencia disminuye con el aumento de peso en forma considerable (22). Esto nos indica que el empeño en las medidas de aislamiento en los pacientes hipotróficos ayudaría a disminuir la presencia de este padecimiento.

El tipo de nacimiento no tuvo relación de asociación, considerando la posibilidad del desarrollo por candidiasis congénita, de la sistémica, lo que apoya los estudios que han reportado la rareza de su presentación, pero no por ello su ausencia.(17). Con respecto a la escala de Apgar al minuto de nacimiento, el 25% de los pacientes reportados con puntaje menor de 6 presentó candidiasis neonatal, el reporte de Saiman y col. Para clasificarlo como factor de riesgo fue menor de 5 a los 5 minutos, lo cual entra de forma casi indiscutible a los datos de Asfixia neonatal, no así en nuestro estudio, en el que habría la posibilidad de recuperación, sin llegar a la asfixia.

A pesar de que las bacterias encontradas los cultivos distintos al que diagnóstico pacientes con candidiasis sistémica, no tuvo un predominio significativo, se aprecia como el *S. epidermidis*, *E. cloacae* y *E. Coli*, siguen muy de cerca la oportunidad que les brinda la infección por *Candida* para su invasión; además de que hubo tres urocultivos con reportes de levaduras, lo

que habrá que considerar más como el inicio de la colonización para el desarrollo de la diseminación, para refinar más las técnicas de colocación de sondas y su cuidado, pero sobre todo llevar un registro más estricto de urocultivos o citología urinaria, ya que esta última como lo reporto Escobedo y col. Tiene una sensibilidad y especificidad mayor al exámen general de orina para la detección oportuna de la candidiasis urinaria lo que evitaría la manipulación excesiva con la vía sanguínea que se ha visto relacionado con el desarrollo de candidiasis sistémica. Aunque no tenemos asociación simultánea de bacterias con la candida, y no se ha reportado en la literatura podría a futuro evaluarse el desarrollo de bacterias que predisponen al paciente al desarrollo de la candidiasis.

Los factores de riesgo que se han visto altamente relacionados con la diseminación de la candida, han coincidido con nuestra revisión, en donde, el factor ventilación mecánica y el uso de nutrición parenteral fueron de 20.4 y 33 respectivamente los resultados de su nivel asociación, con un intervalo de confianza del 95%; pero también el uso de catéter venoso central, aminas y más de tres esquemas de antibiótico rebasaron el 9 en la Relación de momios. En nuestro manejo existe la posibilidad de ser más reservados con el uso de antibióticos de amplio espectro para evitar erradicar la flora normal que protege del oportunismo de los hongos.

El 7.8% (8 de nuestros pacientes) fueron tratados en forma empírica, es decir, solo con sospecha clínica. Como se menciona con anterioridad estudios pequeños no controlados y retrospectivos han reportado que el tratamiento antifúngico empírico es seguro y que podría mejorar el pronóstico en grupos seleccionados de recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP); aunque el medicamento usado es la anfotericina B y pareciera agresivo, como se comentó el uso del fluconazol, crearía resistencia. Recientemente, se ha desarrollado un score clínico para el inicio de tratamiento antifúngico empírico en RNMBP que incluye presencia de trombocitopenia, edad gestacional y exposición previa a cefalosporinas de tercera generación o carbapenem (25), lo que también propone realizar tablas por los factores de riesgo que hemos hallado para apoyar ésta medida, y en base a la misma, reducir costos de hospitalización, y mortalidad debido a este padecimiento en nuestro Hospital.

Establecer lineamientos en los que se determine el uso de catéter venoso central, para evitar su aplicación excesiva, y valorar alternativas menos agresivas como el catéter venoso periférico, que con adecuada manipulación, podría conservarse por un tiempo prolongado para la atención del paciente. Realizar la extracción de muestras para análisis clínicos de manera que la cantidad de uso del catéter se reduzca para evitar el incremento de colonización y diseminación por candida. (22). Considerar el retiro oportuno del catéter colonizado como lo reportó Karlowicz (6), junto con el inicio de la profilaxis, evitaría la agresividad de la diseminación.

REFERENCIAS

- 1.-Nelson H.S. *Tratado de Pediatría*. 17a edición, Madrid: Elsevier, 2004.1011-1014,623-640.
- 2.-Vargas-Origel. **Candidiasis neonatal**. Boletín Medico del Hospital Infantil de México. 2003; Vol. 60, septiembre-octubre:543-553.
- 3.- Mancilla R.J.*PAC de Neonatología*. Sepsis neonatal.467-480
- 4.-Escobedo Ch.E., Hernández U.M.L., Martínez L.N. et al. **Utilidad de la citología urinaria en el diagnóstico temprano de candidiasis urinaria en el recién nacido**. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2000, No.I, Vol. 57, Enero:4-8.
- 5.-Campos M.S. **Infecciones Micóticas en UCI Pediátrica**. Revista Ecuatoriana de Pediatría. 2004, No.1 Vol.5,30-33.
- 6.-Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr,et al. **Should central venous catheters Be removed as soon as candidemia is detected in neonates?** Pediatrics 2000 Nov;106(5):E63
- 7.-Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. **Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients**. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Abril; No.4, Vol.19:319-24.
- 8.-RachelL.Chapman, MD Roger G. Et al. **Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis**. *Pediatr. Infect Dis J.* 2000; No. 4 Vol.19:822-7.
- 9.-Friedman S., Richardsson S.E., Jacobs S.E., et al. **Sistemic Candida infection in extremely low birth weight infantes: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome**. *Pediatr Infect Dis J.* 2000. No.6 Vol. 19. 499-504.
- 10.-Gray J. Gossain S., Morris K., **Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit**. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 No.4 vol.20 Abril, 416-21
- 11.-Nader D., Zadeii Gr., **An Overview of systemic Candida Infections in Peri-Operative Period and Intensive Care**. *The Internet Journal of Anesthesiology* 1998; Abril No.2,Vol. 2,
- 12.-Grau C.S. **Nuevos antifúngicos. Bases para el tratamiento de candidiasis y aspergilosis en el enfermo crítico**. *Revista electrónica de Medicina Intensiva*.2004.No.9 Vol.4 Sept 2004.
- 13.-Coria L.J. Vázquez T.O., Rosibell C.M. et al. **Usos clínicos de la Anfotericina B**. *Acta Pediatr Mex.* 1999;20:
- 14.-Meneghello. *Pediatría*. 5a edición Buenos Aures; Panamericana,1997 1107-1110.
- 15.-Fairchild D., Tomkoria S., Sharp E., **Neonatal Candida glabrata sepsis: clinical and laboratory features comparad with other Candida species**. *Pediatr Infect Dis J.*, 2002 No.1 Vol. 21 39-43
- 16.- Giusiano, G., Mangiaterra M.L. *Infecciones por Levaduras en Pacientes Pediátricos Hospitalizados*. Instituto de Medicina Regional. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina1997, 7-15.
- 17.- Bustos R., Copaja D., Bancalari A., **Candidiasis congénita en un recién nacido de muy bajo peso**. *Rev. Chil Pediatría*. 2003 No.2 Vol. 74 193-196.

- 18.- Martínez R.H., Anaya V., Gorbea R.M., **Infecciones nosocomiales en un servicio de pediatría de un hospital de tercer nivel**. Revista Mexicana de Pediatría. 2001., No.2,Vol.68 Marzo-abril. 56-65.
- 19.-Vázquez T.O. Mora.T.M., Campos R.T., et al. **Candida albicans vesical fungal ball in neonate**. Acta Pediatr Méx 1992;No.5 Vol.23:277-80
- 20.-Karlowicz M.G.,**Should Central Venous Catheters Be Removed as Soon as Candidemia Is Detected in Neonates?**.Pediatrics. 2000.No.5,Vol.106
- 21.-Polin R.A. Spitzer A.R. *Secretos de la Medicina Fetal y Neonatal*.1era. Edición. Mc Graw Hill. México 2003. p291-293
- 22.-Kaufman,Fairchild. **Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth Weight Infants**. Clin. Microbiol. Rev., July 1 2004; Vo.l 17(3): 638-680.
- 23.-Kicklighter S.D.. **Antifungal Agents and Fungal Prophylaxis in the Neonate**. NeoReviews, December 1, 2002, 3(12), p249-255.
- 24.-Jasso L. *Neonatología Práctica*. 4ta edición. Ed. Manual Moderno 1998. p228-229.
- 25.-Bustos O. Acuña M. **Infecciones por candida en neonatología**. Rev. Chil Pediatr Junio 2006, 77(3); 254 a 258.
- 26.-Rabalais GP, Samiec DT, Bryant KK, Lewis J: **Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit**. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 348-52.
- 27.- Benjamín KD, DeLong E, Steinbach WJ, et al: **Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants** Pediatrics 2003; 112: 543-7.
- 28.-Feigin R. Cherry J. *Tratado de Infecciones en Pediatría*. 3era. Edición.Interamericana Mc Graw Hill. 2002, 1814-1820.

Gráfica No.1 Edad gestacional de pacientes que presentaron Candidiasis neonatal sistémica

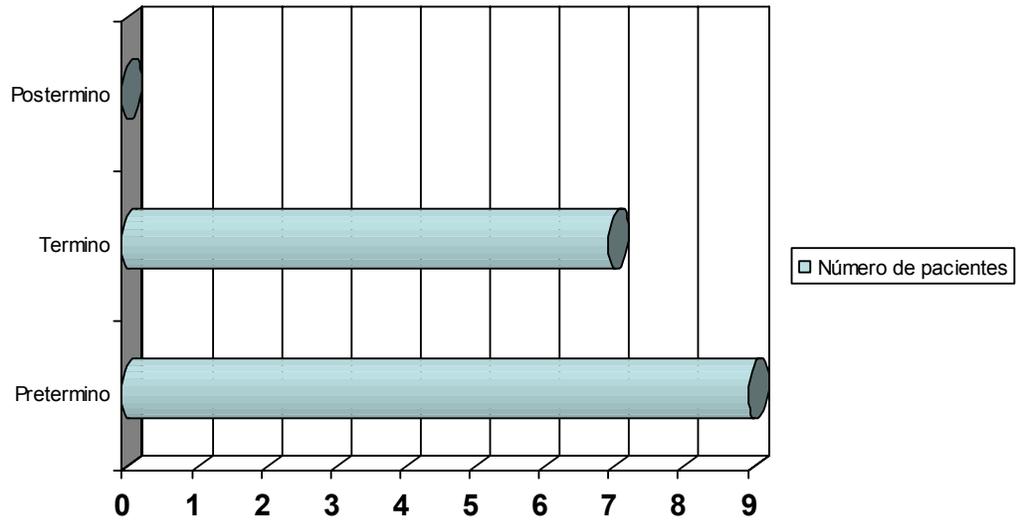
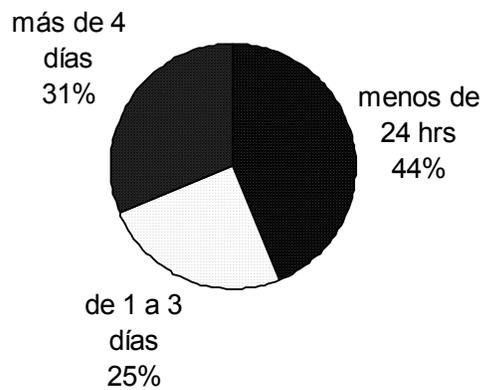


Grafico No. 2 Edad de ingreso de pacientes que presentaron Candidiasis Neonatal Sistémica



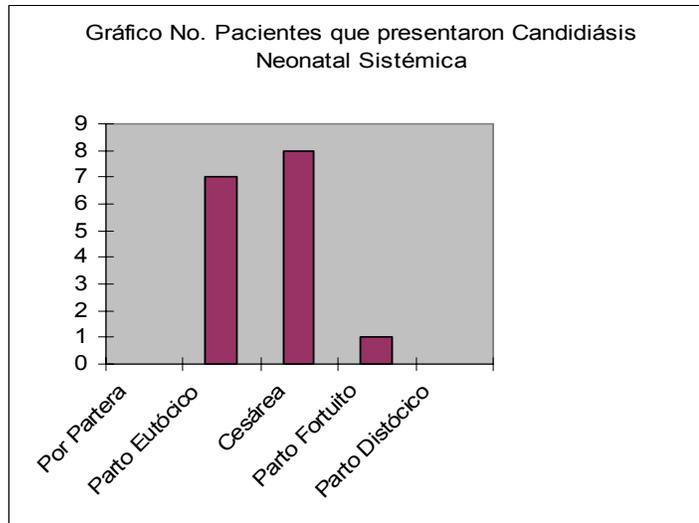


Gráfico No 4. Distribución del número de esquemas usados por los pacientes que presentaron Candidiasis Neonatal Sistémica.

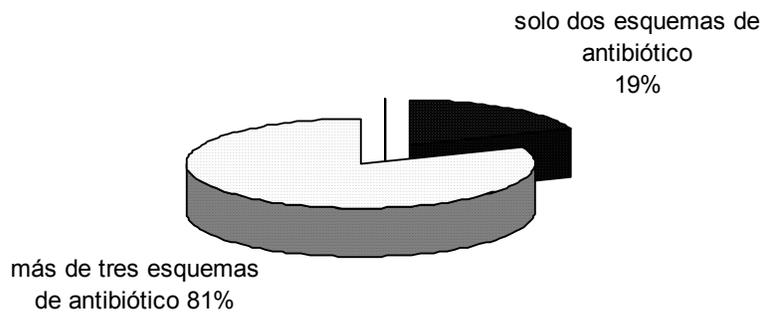


Gráfico No. 5 Factores presentes en los pacientes que desarrollaron
Candidiasis neonatal Sistémica

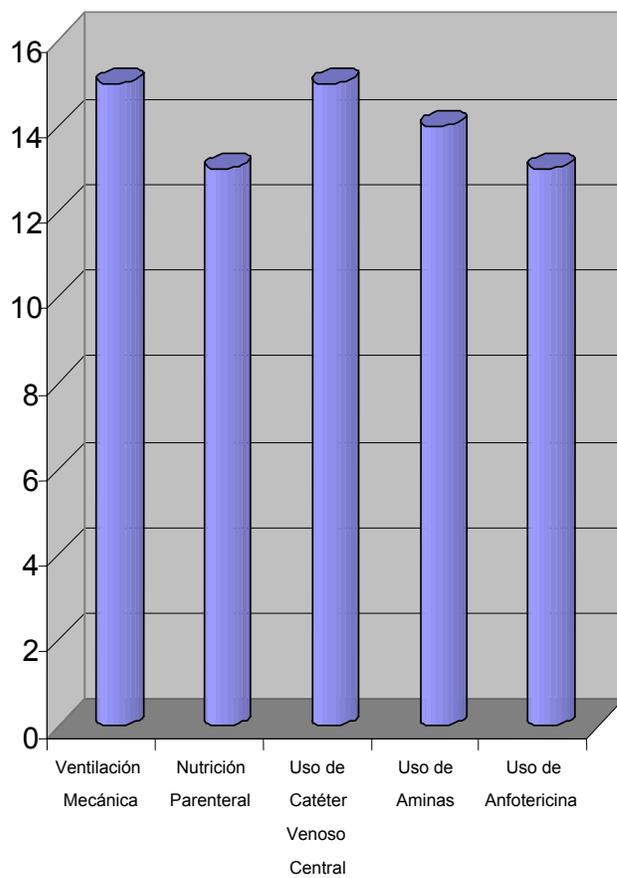
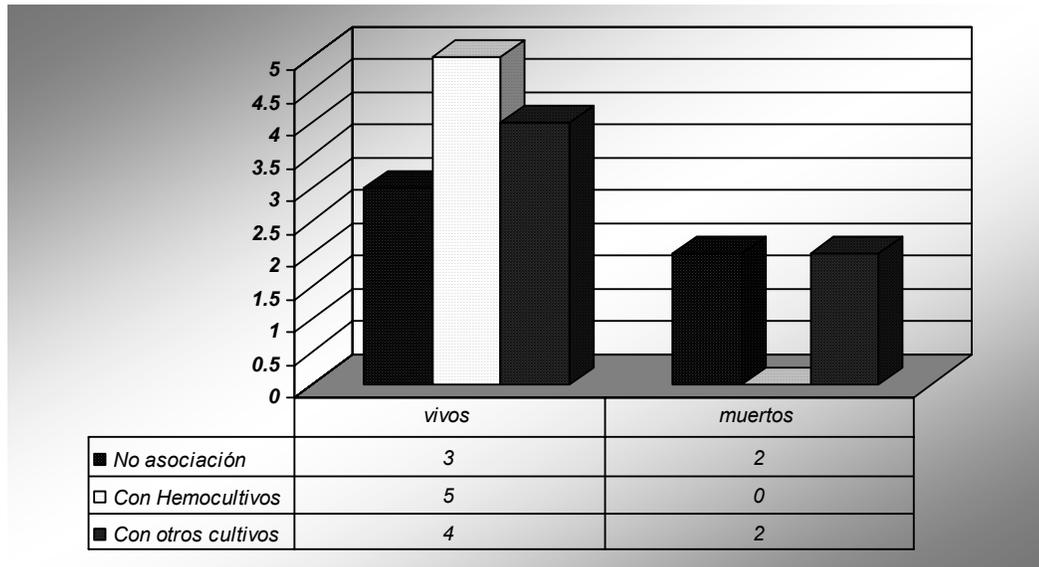


Gráfico 6.- Asociación de cultivos en los pacientes con candidiasis sistémica neonatal



Cuadro No.1 Resultados de los cultivos en los pacientes con candidiasis sistémica

CULTIVOS	BACTERIAS					
Hemocultivo	S. epidermidis (3)	Pseudomona	Stenotrophomona maltophilia			
Urocultivo	Levaduras (4)					
Coprocultivo	E. cloacae (2)	E. coli (2)	Alcalígenes xiloxidans	Enterobacter aerogenes	Pseudomona	Klebsiella
Punta de catéter	Pseudomona	Alcalígenes	Klebsiella			
Exudado Faringeo	E. cloacae	E.coli				
Punta de canula	E. cloacae	Alcalígenes	S. aureus	E. coli	S. haemolítico	
Estoma	E. aerogene	S. warneri				
Herida Quirúrgica	Neisseria					

Datos obtenidos del archivo de expedientes clínicos del Hospital Pediátrico Moctezuma

